

公開特許公報

昭53-84998

①Int. Cl.² 識別記号 ②日本分類 庁内整理番号 ③公開 昭和53年(1978)7月26日
 C 07 D 487/22 16 E 64 6736-44
 A 61 K 9/08 30 G 133.1 7432-44
 A 61 K 31/40 // A D U 30 H 52 5727-44
 (C 07 D 487/22 30 C 41 6617-44
 C 07 D 209/00
 C 07 D 257/00)

発明の数 1
 審査請求 未請求

(全 8 頁)

④制癌方法

①特 願 昭51-159879
 ②出 願 昭51(1976)12月29日
 ③発 明 者 山本孝
 東京都渋谷区代々木2丁目40番

10号
 ⑦出 願 人 山本孝
 東京都渋谷区代々木2丁目40番
 10号
 ⑧代 理 人 弁理士 杉林信義

明 細 書

1. 発明の名称

制癌方法

2. 特許請求の範囲

- (1) 患部にフイトクロリン・ナトリウムを使用し、その後該箇所可視光線を照射することを特徴とする制癌方法。
 (2) 患部に、メタルグリオキサール添加のフイトクロリン・ナトリウムを使用した特許請求の範囲オ1項記載の制癌方法。

3. 発明の詳細な説明

この発明はフイトクロリン・ナトリウム、又はフイトクロリン・ナトリウムと、該フイトクロリン・ナトリウムが異常増殖能をもつ細胞への親和性を増加するために添加されるメタルグリオキサール若しくはブリオキサールの混合物との存在下において可視光線を照射することにより生体内の細胞の異常増殖能を変化させてその機能を停止させることを特徴とする制癌方法に関するものである。この発明に使用されるフイトクロリン・ナトリ

ウム及びメタルグリオキサールは下記の方法で得られる。フイトクロリン・ナトリウムは粗製クロロフィルaをエーテルに溶かし、混和しながら水酸化ナトリウム、メタノール溶液を加え、加水分解してMg-クロロフィリン・ナトリウムとする。この反応溶液を弱酸性とし、エーテルで水の不溶性のフイトクロリンを抽出し、エーテル層を水洗して不純物を除き、これに過剰の水酸化ナトリウム溶液を加え、水溶性となつたフイトクロリン・ナトリウム塩を沈澱させ、沈澱をエーテルで洗滌した後乾燥して製品が得られる。一方メタルグリオキサールは、市販のものである。これを等張中性溶液とし、フイトクロリン・ナトリウムを溶解して混合液が作製される。一例としてメタルグリオキサール400 μ g/ml生食水とフイトクロリン・ナトリウム1.0 μ g/ml生食水の混合液が使用される。

実験1: MH154肝癌細胞 4×10^4 個/8にフイトクロリン・ナトリウム200 /8となるようにPH7.0生食で調整し、白色螢光灯20W2列、距離80cm、ガラスフィルターを使用して

0580 erg/cm²/sec のエネルギーの可視光線下で 37℃ にて 30 分間加温した後、0.2% ニグロシンにて染色鏡検した。一方対照群として PH 7.0 生食水で上記と同一処理をした肝癌細胞を使用した。前者においてはニグロシンに不染で肝癌細胞は生存するが、細胞質は膨潤した。後者ではニグロシンに不染で肝癌細胞は生存し、処理前と変化がなかつた。上記処理細胞を各々 4×10^6 個 / ml 生食水とし、O3H/H₂O ハツカネズミに移植したが前者においては増殖しなかつたが、後者の対照群においては増殖した。

実験 2: MH134 癌細胞 4×10^6 個 / ml にフイトクロリン・ナトリウムを各々 10, 20, 30, 100, 200 及び 300 μ g / ml となるように PH 7.0 生食水にて調製し、37℃ で 30 分間加温し対照群とした。一方前記と同様に操作し、且つ上記資料中の各群にメチルグリオキサール 40 μ g / ml を各々加えた。処理後、肝癌細胞を洗浄し、0.2% ニグロシン染色にて生存を確認した後、肝癌細胞に結合せるフイトクロリン・ナトリウムを分離抽出定量

(3)

0 差はなかつた。

実験 4: 雄 O3H/H₂O ハツカネズミ体重 28g 乃至 30g 各群 20 匹で、その各々の背部を 2.0×2.0 cm² 脱毛した皮下に、MH134 肝癌細胞 4×10^6 個 / 0.1 ml 生食水を注入移植し、24 時間後より一方の対照群には生食水 0.2 ml を、他方では実験群 A においてはフイトクロリン・ナトリウム 200 / 0.2 ml 生食水を、実験群 B においてはフイトクロリン・ナトリウム 200 + メチルグリオキサール 200 / 0.2 ml 生食水を、各々 1 日 1 回、3 日間連続し腫瘍部に注入した。これと同時に両群の飼育ケージ上方 30 cm の距離よりガラスフィルム越しに白色蛍光灯 100V, 1.84A, 74W, ランプ FOL30, 30W \times 2 の可視光線を 1 日 10 時間連続 3 日間照射した。90 日間飼育し、腫瘍の発育と生存率を確認した。

上記対照群においては 27.1 ± 1.6 日間に全例が腫瘍死した。実験群 A では 20 匹中 12 匹が 40.4 ± 4.5 日間に腫瘍死し、8 匹は 90 日間で腫瘍の形成なく生存した。生存率は 40% であつ

(5)

た。フイトクロリン・ナトリウム単独処理群の前者においては処理濃度の順に各々 0.7, 1.8, 2.9, 11.7, 22.9 及び 32.5 μ g であり、メチルグリオキサール添加フイトクロリン・ナトリウム処理群の後者では 4.5, 6.0, 6.2, 15.0, 26.5 及び 36.0 μ g で平均して単独処理群に比し 3.73 μ g 結合量の増加があつた。

実験 3: MH134 肝癌細胞 4×10^6 個 / 0.1 ml 生食水を O3H/H₂O ハツカネズミの背部皮下に移植し、固型癌を形成した。フイトクロリン・ナトリウム 500 μ g / ml 単独腹腔内注入 24 時間後で、移植肝癌よりの検出量を同一ハツカネズミの肝よりの検出量に対する重量 % 当りの百分率で示すと、肝癌移植 3 日目で 526%, 5 日目で 252%, 7 日目で 170% であつた。一方メチルグリオキサール 200 μ g / ml 添加フイトクロリン・ナトリウム 500 μ g / ml 注入 24 時間後では、移植 3 日目で 620%, 5 日目で 410%, 7 日目で 300% と何れにおいてもフイトクロリン・ナトリウムの検出量は増加した。又上記両群共に肝での検出量に有

(4)

た。実験群 B では 20 匹中 4 匹が 56.2 ± 6.6 日間に腫瘍死し、16 匹は 90 日間で腫瘍の形成なく生存した。生存率 80% であつた。

実験 5: 実験 4 と同様の操作で MH134 肝癌細胞を移植し、3 週間後の末期癌ハツカネズミ各 20 匹で、対照群は生食水 0.5 ml、実験群 C ではフイトクロリン・ナトリウム 500 μ g / 0.5 ml 生食水を、実験群 D ではフイトクロリン・ナトリウム 500 μ g とメチルグリオキサール 200 μ g / 0.5 ml 生食水の混合液を 0.5 ml を、各々腫瘍内に 1 日 1 回、連続 3 日間注入し、実験 4 で使用された可視光線を 1 日 10 時間連続 3 日間照射した。対照群においては肝癌移植後 32.1 ± 1.0 日間に全例腫瘍死した。実験群 C では 50.2 ± 4.6 日間に全例腫瘍死した。実験群 D では 70 日間の観察で全例生存したが、転移又は腫瘍再発が観察されたもの 4 匹で、腫瘍の形成なく生存したものは 80% であつた。

実験 6: 多経量の雄 O3H ハツカネズミの各 50 匹の 4 ヶ月間における自然発生乳癌を観察し

(6)

9. 室内光の下で対照群においては生食水を0.5 ml、実験群Eではメチルグリオキサール100 μ g+フィトクロリン・ナトリウム250 μ g/0.5ml生食水を隔日に腹腔内に注入した。対照群は10匹に乳癌が発生したが、実験群においては乳癌の発生がなかった。

実験7: MH134肝癌細胞を集積し、細胞塊1容に9容の0.25M蔗糖を加え、凍結溶解し、超音波破砕し、15,000g乃至105,000g間の分画を得て、同容の0.25M蔗糖を加えた。この実験は前記実験4の可視光線下で行なつた。最終容量は0.8mlでフィトクロリン・ナトリウムは最終濃度が0, 10, 100及び1000 μ g/mlとなるように調整した。0.1M磷酸カリ緩衝液0.3ml、0.066Mメチルグリオキサール0.1ml、0.012M還元グルタチオン0.1ml、これに上記資料を0.1ml加えて該可視光線下で37℃で振盪し、最初のメチルグリオキサール決定のため5 μ l採取し、0.067Mセミカルバザイド塩酸塩を3.0ml加入して混和した。振盪加温10分後に5 μ l採取し、同様に操作し

(7)

増殖能細胞への親和性を増加することがわかる。

実験4は治療効果実験で数字の示すとおりフィトクロリン・ナトリウム及びフィトクロリン・ナトリウム+メチルグリオキサールが治療にきわめて有効であることがわかる。オ3図はこの実験結果をグラフにしたものである。

実験5は、末期癌の治療効果実験であり、末期癌においても有効であることがわかる。

実験6は、癌予防実験であるが、予防においてもきわめて有効であることがわかる。

上記実験結果によつて明らかなようにこの発明の発明は生体内での細胞の異常増殖能を変化させてその機能を停止させる作用を発揮するものである。一般的に細胞内での異常増殖能の本質はグリオキサラーゼ酵素系に依存するものと思われる。即ち該グリオキサラーゼ酵素系は、グリオキサラーゼIとII及び補助因子である還元型のグルタチオンの三者により構成されており、細胞分裂を抑制する物質であるケトアルデヒドを不活性化して細胞発育を調節するといわれている。

(9)

9. 室温に15分間放置した後、分光光度計で波長286nmで生成したメチルグリオキサール-セミカルバゾンとセミカルバザイドを対照として測定した。上記より消費されたメチルグリオキサールを算出し、グリオキサラーゼI活性度とした。MH134肝癌の湿重量1g当りの10分間に消費されたメチルグリオキサール量は対照群で22 μ mol/gで、これを100%としてグリオキサラーゼの抑制率をみると、フィトクロリン・ナトリウム添加10, 100及び1000 μ g/mlの順にそれぞれ38%, 60%及び84%を示した。

実験1において、フィトクロリン・ナトリウムの存在下で肝癌細胞の増殖を抑制することがわかる。

実験2では、メチルグリオキサールの添加によりフィトクロリン・ナトリウムが異常増殖能細胞への親和性を増加することがわかる。これはオ1図、オ2図の実験結果を現わした表より明らかである。

実験3も上記実験2と同様メチルグリオキサールの添加によりフィトクロリン・ナトリウムが異常

(8)

この発明のフィトクロリン・ナトリウムは、上記グリオキサラーゼIを不活性化する。又メチルグリオキサール添加によるフィトクロリン・ナトリウムの混合液は該グリオキサラーゼ酵素系に対して有効に作用し合目的である。これは上記実験7に示されているように、この発明の混合液が生体内細胞の異常増殖時にグリオキサラーゼを抑制し、メチルグリオキサールを有意として腫瘍形成能を消失せしめるためである。

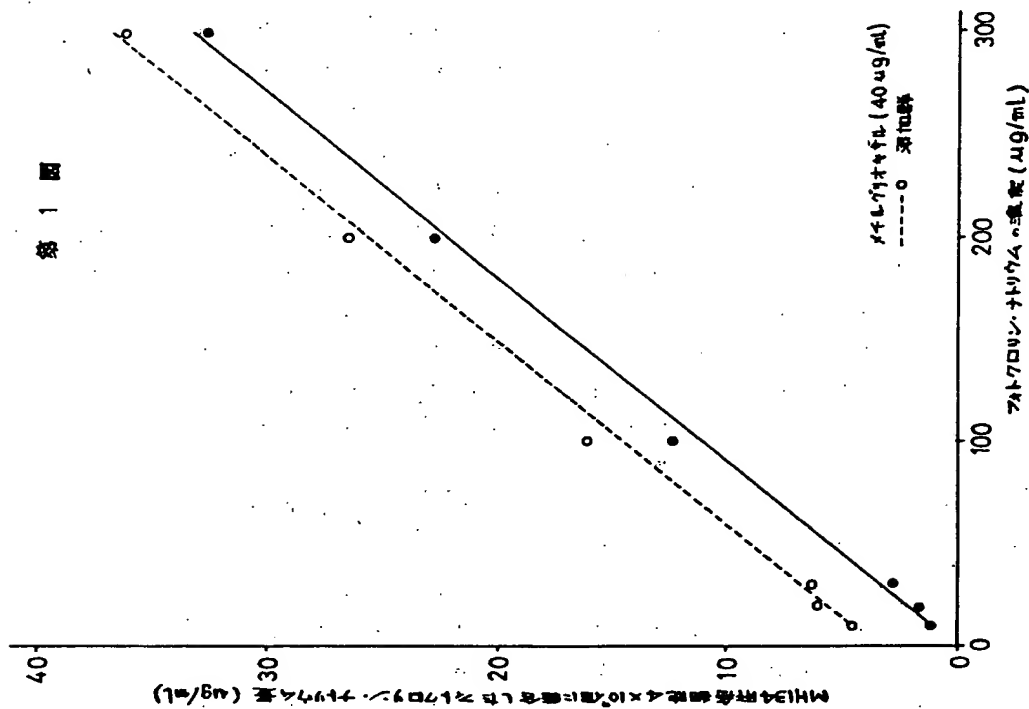
4. 図面の簡単な説明

オ1図、オ2図は実験2を表にしたもので、オ3図は実験4をグラフにしたものである。

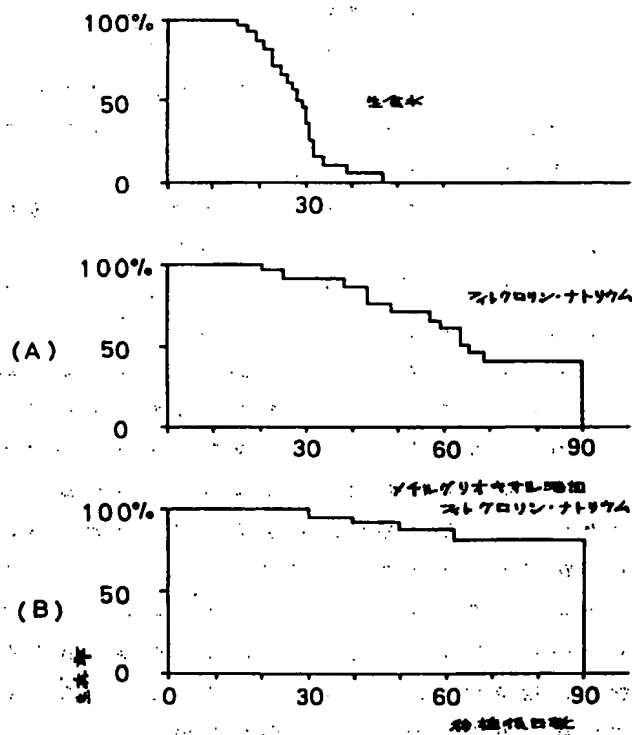
特許出願人 山本 孝
代理人弁理士 杉林 信 義

第 2 図

ストクローリン・ナトリウム ($\mu\text{g/ml}$)	メチルグリオキサール ($\mu\text{g/ml}$)	MH134肝癌細胞 に対するストクローリン・ナトリウム (μg)	MH134肝癌細胞 増殖促進効果(+)	場所
0	0	0	-	-
10	0	0.7	-	-
20	0	1.8	-	-
30	0	2.9	-	-
100	0	11.7	+	-
200	0	22.9	+	-
300	0	30.6	+	-
0	4.0	0	-	-
10	4.0	4.5	+	-
20	4.0	6.0	+	-
30	4.0	6.2	+	-
100	4.0	15.0	+	-
200	4.0	26.5	+	-
300	4.0	36.0	+	-



MH134 肝癌細胞を皮下移植した C3H/He ハツカネズミの生存曲線



第3図

手続補正書(自発)

明細書(全文訂正)

昭和52年8月27日

特許庁長官 熊谷善二殿

1. 事件の表示

昭和51年特許第159879号

2. 発明の名称 制癌剤・制癌溶液および製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出人

住所 東京都渋谷区代々木2丁目40番10号

氏名 山本 孝

4. 代理人 宇536

住所 浦和市北浦和3丁目9番0号

電話 (0486) 31-5673番

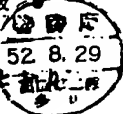
氏名 [5546] 弁護士 杉林 信 誠

5. 補正命令の日付 なし

6. 補正により増加する発明の数

7. 補正の対象 明細書

8. 補正の内容 別紙のとおり



(4) PH 7.0 生食水中に 又は蒸留液 マロキニド フイトクロリン・ナトリウム 10~1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を混入した制癌作用を有する制癌溶液。

(5) PH 7.0 生食水中に 又は蒸留液 マロキニド フイトクロリン・ナトリウム 10~1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を混入し、さらにメチルグリオキサル若しくはグリオキサル 40~1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を添加した制癌作用を有する制癌溶液。

(6) 患部に特許請求の範囲第1項記載の制癌剤を使用し、その後該箇所可視光線を照射することを特徴とする制癌方法。

(7) 患部に特許請求の範囲第2項記載の制癌剤を使用した特許請求の範囲第6項記載の制癌方法。

A. 発明の詳細な説明

この発明はフイトクロリン・ナトリウム、又はフイトクロリン・ナトリウムと、該フイトクロリン・ナトリウムが異常増殖能をもつ細胞への親和性を増加するために添加されるメチルグリオキサル若しくはグリオキサールの混合物より成る制癌

1. 発明の名称

制癌剤・制癌溶液および製造方法。

2. 特許請求の範囲

- (1) フイトクロリン・ナトリウムより成る制癌作用を有する制癌剤。
- (2) フイトクロリン・ナトリウムにメチルグリオキサル若しくはグリオキサールを添加した制癌作用を有する制癌剤。
- (3) 粗製クロロフィルをエーテルに溶かし、混和しながら水酸化ナトリウム、メタノール溶液を加え、加水分解してMg-クロロフィル・ナトリウムとし、この反応溶液を弱酸性として、エーテルで水に不溶性のフイトクロリンを抽出し、エーテル層を水洗して不純物を除き、これに過剰の水酸化ナトリウム溶液を加え、水溶性となつたフイトクロリン・ナトリウム塩を沈澱させ、沈澱をエーテルで洗滌した後乾燥して成るフイトクロリン・ナトリウムの製造方法。

(1)

剤、該制癌剤を患部に使用した後可視光線を照射することにより生体内の細胞の異常増殖を変化させてその機能を停止させる制癌法および上記制癌剤を製造する方法、並びに上記制癌剤のフイトクロリン・ナトリウム及びメチルグリオキサル若しくはグリオキサール添加のフイトクロリン・ナトリウムをPH 7.0 生食水中に混入して成る制癌溶液に関するものである。

この発明に使用されるフイトクロリン・ナトリウム及びメチルグリオキサルは下記の方法で得られる。フイトクロリン・ナトリウムは粗製クロロフィルをエーテルに溶かし、混和しながら水酸化ナトリウム、メタノール溶液を加え、加水分解してMg-クロロフィル・ナトリウムとする。この反応溶液を弱酸性とし、エーテルで水に不溶性のフイトクロリンを抽出し、エーテル層を水洗して不純物を除き、これに過剰の水酸化ナトリウム溶液を加え、水溶性となつたフイトクロリン・ナトリウム塩を沈澱させ、沈澱をエーテルで洗滌した後乾燥して製品が得られる。一方メチルグリオ

(2)

-975-

(3)

キサルは、市販のものである。これを等張中性溶液とし、フィトクロリン・ナトリウムを溶解して混合液が作製される。一例としてメチルグリオキサル $400\mu\text{g}/\text{ml}$ 生食水とフィトクロリン・ナトリウム $1.0\text{mg}/\text{ml}$ 生食水の混合液が使用される。

実験1: MH154 肝癌細胞 4×10^6 個/ ml にフィトクロリン・ナトリウム $200\mu\text{g}/\text{ml}$ となるようにPH 7.0 生食水で調整し、白色蛍光灯 20 W 2 列、距離 50 cm、ガラスフィルターを使用して $580 \pm 5 \text{ erg}/\text{cm}^2/\text{sec}$ のエネルギーの可視光線下で 37℃ にて 30 分間加温した後、0.2 % ニグロシンにて染色鏡検した。一方対照群として PH 7.0 生食水で上記と同一処理をした肝癌細胞を使用した。前者においてはニグロシンに不染で肝癌細胞は生存するが、細胞質は膨潤した。後者ではニグロシンに不染で肝癌細胞は生存し、処理前と変化がなかった。上記処理細胞を各々 4×10^6 個/ 0.1ml 生食水とし、0.5 H/H。ヘツカネズミに移植したが前者においては増殖しなかつたが、後者の対照群においては増殖した。

(4)

移植肝癌よりの検出量を同一ヘツカネズミの肝よりの検出量に対する湿重量 5 当りの百分率で示すと、肝癌移植 3 日目で 52.6 %、5 日目で 25.2 %、7 日目で 17.0 % であつた。一方メチルグリオキサル $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ 添加フィトクロリン・ナトリウム $500 \mu\text{g}/\text{ml}$ 注入 24 時間後では、移植 3 日目で 62.0 %、5 日目で 41.0 %、7 日目で 50.0 % と何れにおいてもフィトクロリン・ナトリウムの検出量は増加した。又上記両群共に肝での検出量に有意差はなかつた。

実験4: 雄 0.5 H/H。ヘツカネズミ 体重 28 g 乃至 30 g 各群 20 匹で、その各々の背部を $2.0 \times 2.0 \text{ cm}^2$ 脱毛した皮下に、MH154 肝癌細胞 4×10^6 個/ 0.1ml 生食水を注入移植し、24 時間後より一方の対照群には生食水 0.5ml を、他方では実験群 A においてはフィトクロリン・ナトリウム $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ 0.5 ml 生食水を、実験群 B においてはフィトクロリン・ナトリウム $200\mu\text{g}/\text{ml}$ + メチルグリオキサル $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ 0.5 ml 生食水を、各々 1 日 1 回、3 日間連続し腫瘍部に注入した。これと同時に両群の

(5)

肝

実験2: MH154 肝癌細胞 4×10^6 個/ ml にフィトクロリン・ナトリウムを各々 10, 20, 30, 100, 200 及び $300\mu\text{g}/\text{ml}$ となるように PH 7.0 生食水にて調整し、37℃ で 30 分間加温し対照群とした。一方前記と同様に操作し、且つ上記資料中の各群にメチルグリオキサル $40\mu\text{g}/\text{ml}$ を各々加えた。処理後、肝癌細胞を洗滌し、0.2 % ニグロシン染色にて生存を確認した後、肝癌細胞に結合せるフィトクロリン・ナトリウムを分離抽出定量した。フィトクロリン・ナトリウム単独処理群の前者においては処理濃度の順に各々 0.7, 1.8, 2.9, 11.7, 22.9 及び $32.5\mu\text{g}$ であり、メチルグリオキサル添加フィトクロリン・ナトリウム処理群の後者では 4.5, 6.0, 6.2, 15.0, 26.5 及び $36.0\mu\text{g}$ で平均して単独処理群に比らべ 3.73 倍結合量の増加があつた。

実験3: MH154 肝癌細胞 4×10^6 個/ 0.1ml 生食水を 0.5 H/H。ヘツカネズミの背部皮下に移植し、固型癌を形成した。フィトクロリン・ナトリウム $500\mu\text{g}/\text{ml}$ 単独腹腔内注入 24 時間後で、

(5)

飼育ケージ上方 30 cm の距離よりガラスフィルター越しに白色蛍光灯 100 V, 1.24 A, 74 W, ランプ FOL30, 30 W \times 2 の可視光線を 1 日 10 時間連続 3 日間照射した。90 日間飼育し、腫瘍の発育と生存率を確認した。

上記対照群においては 27.1 ± 1.6 日間に全例が腫瘍死した。実験群 A では 20 匹中 12 匹が 49.4 ± 4.5 日間に腫瘍死し、8 匹は 90 日間で腫瘍の形成なく生存した。生存率は 40 % であつた。実験群 B では 20 匹中 4 匹が 56.2 ± 6.6 日間に腫瘍死し、16 匹は 90 日間で腫瘍の形成なく生存した。生存率 80 % であつた。

実験5: 実験4と同様の操作で MH154 肝癌細胞を移植し、5 週間後の末期癌ヘツカネズミ各 20 匹で、対照群は生食水 0.5ml 、実験群 C ではフィトクロリン・ナトリウム $500\mu\text{g}/\text{ml}$ 0.5 ml 生食水を、実験群 D ではフィトクロリン・ナトリウム $500\mu\text{g}/\text{ml}$ とメチルグリオキサル $200\mu\text{g}/\text{ml}$ 0.5 ml 生食水の混合液を 0.5ml を、各々腫瘍内に 1 日 1 回、連続 3 日間注入し、実験4で使用された可視光線

(7)

を1日10時間連続3日間照射した。対照群においては肝癌移植後 52.1 ± 1.0 日間に全例腫瘍死した。実験群Oでは 50.2 ± 4.6 日間に全例腫瘍死した。実験群Dでは70日間の観察で全例生存したが、転移又は腫瘍再発が観察されたもの4匹で、腫瘍の形成なく生存したものは80%であつた。

実験6：多経産の雌O3Hヘツカネズミの各50匹の4ヶ月間における自然発生乳癌を観察した。室内光の下で対照群においては生食水を0.5mg、実験群Bではメテルグリオキサル $100 \mu\text{g}$ + フイトクロリン・ナトリウム $250 \mu\text{g}$ / 0.5mg 生食水を隔日に腹腔内に注入した。対照群は10匹に乳癌が発生したが、実験群においては乳癌の発生がなかつた。

実験7：MH134肝癌細胞を集積し、細胞塊1容に9容の0.25M蔗糖を加え、凍結溶解し、超音波破壊し、15,000g乃至105,000g間の分画を得て、同容の0.25M蔗糖を加えた。この実験は前記実験4の可視光線下で行なつた。最終容量

(8)

○ 実験1において、フイトクロリン・ナトリウムの存在下で肝癌細胞の増殖を抑止することがわかる。

実験2では、メテルグリオキサルの添加によりフイトクロリン・ナトリウムが異常増殖能細胞への親和性を増加することがわかる。これはオ1図、オ2図の実験結果を現わした表より明らかである。

実験3も上記実験2と同様メテルグリオキサルの添加によりフイトクロリン・ナトリウムが異常増殖能細胞への親和性を増加することがわかる。

実験4は治療効果実験で数字の示すとおりフイトクロリン・ナトリウム及びフイトクロリン・ナトリウム+メテルグリオキサルが治療にきわめて有効であることがわかる。オ3図はこの実験結果をグラフにしたものである。

実験5は、末期癌の治療効果実験であり、末期癌においても有効であることがわかる。

実験6は、癌予防実験であるが、予防においてもきわめて有効であることがわかる。

上記実験結果によつて明らかなようにこの出願

(10)

は0.6mgでフイトクロリン・ナトリウムは最終濃度が0, 10, 100及び1000 $\mu\text{g}/\text{mg}$ となるように調整した。0.1M磷酸カリ緩衝液0.3mg, 0.066Mメテルグリオキサル0.1mg, 0.012M還元グルタチオン0.1mg, これに上記資料を0.1mg加えて該可視光線下で37℃で振盪し、最初のメテルグリオキサル決定のため5 μl 採取し、0.067Mセミカルバザイド塩酸塩を3.0mg加入して混和した。振盪加温10分後に5 μl 採取し、同様に操作した。室温に15分間放置した後、分光光度計で波長288mで生成したメテルグリオキサル-デセミカルバゾンにセミカルバザイドを対照として測定した。上記より消費されたメテルグリオキサルを算出し、グリオキサラーゼI活性度とした。MH134肝癌の湿重量1g当りの10分間に消費されたメテルグリオキサル量は対照群で $22 \mu\text{mol/g}$ で、これを100%としてグリオキサラーゼの抑制率をみると、フイトクロリン・ナトリウム添加10, 100及び1000 $\mu\text{g}/\text{mg}$ の順にそれぞれ38%, 60%及び84%を示した。

(9)

○ の発明は生体内での細胞の異常増殖能を変化させてその機能を停止させる作用を発揮するものである。一般的に細胞内での異常増殖能の本題はグリオキサラーゼ酵素系に依存するものと思われる。即ち該グリオキサラーゼ酵素系は、グリオキサラーゼIとII及び補助因子である還元型のグルタチオンの三者により構成されており、細胞分裂を抑制する物質であるケトアルデヒドを不活性化して細胞発育を調節するといわれている。

この発明のフイトクロリン・ナトリウムは、上記グリオキサラーゼIを不活性化する。又メテルグリオキサル添加によるフイトクロリン・ナトリウムの混合液は該グリオキサラーゼ酵素系に対して有効に作用し合目的である。これは上記実験7に示されているように、この発明の混合液が生体内細胞の異常増殖時にグリオキサラーゼを抑制し、メテルグリオキサルを有量として腫瘍形成能を消失せしめるためである。

4. 図面の簡単な説明

オ1図、オ2図は実験2を表にしたもので、オ

(11)

○ 3 図は実験 4 をグラフにしたものである。

特許出願人
代理人 弁護士

山 本
杉 林 信



(12)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.